Klimik Dergisi 2023; 36(4): 262-7

Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* İzolatlarında Makrolid-Linkozamid-Streptogramin B (MLS_B) Direnç Fenotipleri ve Mupirosin/Fusidik Asit Etkinliği

Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B (MLS_B) Resistance Phenotypes and Mupirocin/Fusidic Acid Activity in *Staphylococcus aureus* Isolates from Clinical Samples

Çiğdem Arabacı[1], Berrin Uzun[2], Kenan Ak[1]

[1]*İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye;* [2]*İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye*

ÖZET

Amaç: Çalışma kapsamında, klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* izolatlarında makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) direnç fenotiplerinin ve prevalansının saptanması ve bu izolatlara karşı mupirosin ve fusidik asit etkinliğinin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntemler: Çalışma, Ocak 2020-Aralık 2021 tarihleri arasında klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* izolatları ile retrospektif olarak gerçekleştirildi. İzolatlar VITEK® MS (bioMérieux, Fransa) mikrobiyal tanımlama sistemi ile tanımlandı; antibiyotik duyarlılıkları VITEK® 2 (bioMérieux, Fransa) ile çalışıldı. Antibiyotik duyarlılık testlerinde eritromisine dirençli ve klindamisine duyarlı izolatlar için MLSB direnç fenotipleri, eritromisin (15 µg) ve klindamisin (2 µg) kullanılarak disk yaklaştırma yöntemiyle çalışıldı. Fusidik asit için minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) ≤1 mg/lt ise duyarlı ve >1 mg/lt ise dirençli kabul edildi. Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) 2020 kriterleri doğrultusunda, mupirosin için MİK ≤1 mg/lt ise duyarlı, 2-256 mg/lt aralığında ise düşük düzeyde dirençli ve >256 mg/lt ise yüksek düzeyde dirençli olarak belirlendi.

Bulgular: *S. aureus* izolatlarının %8.9'u indüklenebilir (iMLSB), %4.6'sı kromozomal (cMLSB), %12.8'inde MS tipi ve %0.8'inde L tipi direnç saptandı. İzolatların %72.92'si eritromise ve klindamise duyarlı idi. Toplam 250 *S. aureus* izolatının %7.2'sinde mupirosin direnci görülmüş olup metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatlarının oranı %14.3 ve metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) izolatların oranı ise %2.1 idi. Fusidik asit direnci, çalışılan 711 *S. aureus* izolatının %10.7'sinde görülürken, MRSA izolatların oranı %20.1 ve MSSA izolatların oranı %5.5 olarak saptandı.

Sonuç: Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında, eritromisin direnci saptandığında, basit ve kolay bir yöntem olan D-test ile makrolid direnç fenotiplerinin belirlenmesi, klindamisin direncinin araştırılması ve antibiyotiklerin seçimi açısından önemlidir. Çalışmamızda, *S. aureus* izolatlarındaki mupirosin direnci MRSA izolatlarında MSSA izolatlarına göre daha yüksek saptanırken, fusidik asit direnci hem MRSA ve MSSA izolatlarında hem de eritromisin ve klindamisine duyarlı izolatlarda görüldü. Fusidik asidin sıklıkla kullanıldığı infeksiyonlarda antibiyotik duyarlılıklarının yakından izlenmesi ve duyarlılık sonuçlarına göre gerekiyorsa başka ajanların kullanılmasının gerekliliği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: *Staphylococcus aureus*, makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLSB) direnci, mupirosin duyarlılığı, fusidik asit duyarlılığı, D-test

ABSTRACT

Objective: This study aimed to determine the prevalence and phenotypes of macrolide, lincosamide, and streptogramın B (MLS_B) resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical samples and to assess the efficacy of mupirocin and fusidic acid against these isolates.

Methods: Between January 2021 and December 2022, *S. aureus* strains isolated from clinical samples were identified by VITEK® MS (bioMérieux, France), and their antibiotic susceptibilities were determined using VITEK® 2 (bioMérieux, France). The disk approximation method was used to determine the MLSB resistance phenotypes using erythromycin (15 µg) and clindamycin (2 µg). For fusidic acid, a MIC of ≤1 mg/L was considered susceptible, and a MIC of >1 mg/L was considered resistant. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2020 guidelines were followed, with a MIC of ≤1 mg/L considered sensitive, a MIC of 2-256 mg/L indicating low-level resistance, and a MIC of >256 mg/L indicating high-level resistance for mupirocin.

Results: The MLSB resistance phenotypes of the strains were as follows: 8.9% inducible (iMLSB), 4.6% chromosomal (cMLSB), 12.8% MS type, 0.8% L type, and 72.92% erythromycin and clindamycin sensitive were detected. Mupirocin

Cite this article as: Arabacı Ç, Uzun B, Ak K. [Macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLSB) resistance phenotypes and mupirocin/fusidic acid activity in *Staphylococcus aureus* isolates from clinical samples]. Klimik Derg. 2023;36(4):262-7. Turkish. **Sorumlu Yazar / Correspondence:** Çiğdem Arabacı, **E-posta / E-mail:** alparabaci@yahoo.com, **Geliş / Received:** 31 Temmuz / July 2023, **Kabul / Accepted:** 24 Ekim / October 2023, **Yayın Tarihi / Published Date:**25 Aralık / December 2023, **DOI:** 10.36519/kd.2023.4705

resistance was detected 7.2% in 250 *S. aureus* strains, 14.3% in MRSA, and 2.1% in MSSA. Fusidic acid resistance was seen at 10.7% in 711 *S. aureus* strains, 20.1% in MRSA, and 5.5% in MSSA.

Conclusion: When erythromycin resistance is detected in MRSA isolates, it is essential to determine macrolide resistance phenotypes with a simple and easy method such as the D-test and investigate clindamycin resistance for choosing appropriate antibiotics. Mupirocin resistance in *S. aureus* strains was higher in MRSA isolates than in MSSA isolates. It is noteworthy that fusidic acid resistance is frequently seen in both MRSA and MSSA isolates that are susceptible to erythromycin and clindamycin. In infections where fusidic acid is commonly used, it is necessary to monitor antibiotic susceptibilities closely.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, resistance to macrolides, lincosamides, Streptogramin B (MLSB), mupirocin sensitivity, fusidic acid sensitivity, D-test

GİRİŞ

Staphylococcus aureus; solunum yolu, idrar yolu, cilt yumuşak doku ve kan dolaşımı infeksiyonu gibi çok farklı klinik tablolara neden olabilen önemli bir bakteriyel insan patojenidir (1-3). Doğal çevrede ve insan vücudunun normal florasında bulunabilmesi nedeniyle potansiyel infeksiyon etkeni olma özelliği taşımakta ve hem nozokomiyal hem de toplum kökenli infeksiyonlarda etken olarak karşımıza çıkmaktadır. (2-4)

Stafilokoklar, penisilinlerin kullanımıyla metisilin dahil birçok antimikrobiyale karşı direnç kazanmıştır (1,5). *S. aureus* infeksiyonlarının tedavisinde, beta-laktam grubu antibiyotiklere alternatif olarak makrolid grubu antibiyotiklerin tercih edilmesi nedeniyle bu ajanlara karşı da hızla direnç gelişmiştir (6). Makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) grubu antibiyotikler, stafilokoksik infeksiyonlarında kullanılan ve bakterilerdeki 50S ribozomun 23S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe ederek etki gösteren ajanlardır. Her üç grup ilaç da aynı ribozomal alt üniteye bağlanarak etki gösterdiklerinden burada meydana gelen mutasyonlar üç farklı antibiyotiğe birden direnç gelişmesiyle (çapraz direnç) sonuçlanmaktadır (7-9). MLS_B direnci; antibiyotiğin hedefinde değişikliğin oluşması, antibiyotiğin ATP bağımlı bir pompa ile hücre dışına pompalanması (efluks) ve antibiyotiğin enzimle inaktive edilmesi olmak üzere üç farklı şekilde ortaya çıkabilir. MLS_B fenotiplerinden en yaygını hedef bölge değişikliği (MLS_B fenotipi) mekanizması olup 23S ribozomal RNA (rRNA)'yı metile eden metilaz enzimi ile MLS_B antibiyotiklerinin ortak hedef bölgelerine bağlanmalarının engellenmesidir. Bu enzimin sentezi yapısal ya da indüklenebilen türde olabilir. Yapısal formda (constitutive MLS_B- $cMLS_B$) bakteri fenotipik olarak -14, -15 ve -16 üyeli makrolidlere, linkozamidlere ve streptogramin B'ye dirençlidir ve standart antibiyotik duyarlılık testleriyle kolayca saptanır. İndüklenebilen formda (inducible MLS_B- $iMLS_B$) bakteri -14 ve -15 üyeli makrolidlere dirençli iken 16 atomlu makrolidlere, linkozamidlere ve streptograminlere etkinliğini sürdürür. Fakat tedavi sırasında bu ajanlara direnç (indüklenme) gelişebilmektedir. Efluks mekanizmasında da makrolid ve streptogramin B'ye karşı direnç (MS fenotipi) meydana gelirken linkozamidlere karşı direnç oluşmaz. Antibiyotiklerin, bakteri enzimleri tarafından inaktivasyonuna bağlı olarak gelişen L tipi direnç ise stafilokoklarda nadir görülmektedir (6,10)

Tablo 1. MRSA ve MSSA İzolatlarının Yatan ve Ayaktan Hastalara Göre Dağılımı

	MRSA n (%)	MSSA n (%)	Toplam n (%)
Yatan	217 (58.2)	347 (50.1)	564 (53)
Ayaktan	156 (41.8)	345 (49.9)	501 (47)
Toplam	373 (35)	692 (65)	1065 (100)

MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*
MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*

Pseudomonas fluorescens'ten elde edilen mupirosin bakteriyel izolösil-tRNA sentetaz enzimine bağlanıp, protein sentezini inhibe ederek bakteriostatik etki göstermektedir. Stafilokokların neden olduğu deri/yara infeksiyonlarının tedavisinde ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)'un nazofarengeal taşıyıcılığının ve kolonizasyonunun önlenmesinde hastalarda, sağlık çalışanlarında topikal olarak kullanılmaktadır. Yaygın mupirosin kullanımı direnç gelişiminden sorumludur (11,12). *S. aureus*'ta kromozom tarafından kodlanmış düşük düzey direnç ve plazmidle taşınan yüksek düzey direnç olmak üzere iki mupirosin direnç fenotipi belirlenmiştir (4,13,14)

Fusidik asit, çeşitli dokulara iyi dağılması, toksisitesinin ve alerjik reaksiyonların az olması gibi özelliklerinden dolayı, *S. aureus*'un neden olduğu cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, akut ve kronik osteomyelit, vertebra infeksiyonu, septik artrit ve cihaz ilişkili diğer infeksiyonların tedavisinde önerilmektedir. Etki mekanizması, ribozom üzerindeki uzama faktörü G (elongation factor G - EF-G)'ye bağlanarak protein sentezini inhibe etmesi şeklindedir (7,15).

Çalışmamızın amacı, hastanemizde 2020-2021 yılları arasında klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* izolatlarında MLS_B direnç fenotipleri ile mupirosin ve fusidik asit duyarlılığının araştırılmasıdır.

YÖNTEMLER

Çalışma, Ocak 2020-Aralık 2021 tarihleri arasında laboratuvarımıza gelen klinik örneklerden (yara, apse, kan, steril vücut sıvıları, kateter ve solunum yolu örnekleri) izole edilen *S. aureus* izolatları ile retrospektif olarak gerçekleştirildi. Aynı hastaya ait sadece bir örnek (ilk üreyen etken) çalışmaya dahil edildi. İzolatlar VITEK® MS (bioMérieux, Fransa) mikrobiyal tanımlama sistemi ile tanımlandı; antibiyotik duyarlılıkları VITEK®2 (BioMérieux, Fransa) ile çalışıldı. Kontrol izolatı olarak *S. aureus* ATCC 29213 kullanıldı.

Antibiyotik duyarlılık testleri, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) 2020 yılı kriterlerine uygun olarak gerçekleştirildi (16). Antibiyotik duyarlılık testlerinde eritromisine dirençli klindamisine duyarlı izolatlar için MLS_B direnç fenotipleri, eritromisin (15 µg; Bioanalyse Tıbbi Malzeme Ltd. Şti., Ankara, Türkiye) ve klindamisin (2 µg; Bioanalyse Tıbbi Malzeme Ltd. Şti., Ankara, Türkiye) diskleri kullanılarak disk yaklaştırma yöntemiyle çalışıldı. Disk yaklaştırma testi için bakteri süspansiyonları 0.5 McFarland bulanıklığında hazırlanarak Mueller-Hinton agar (BioMérieux, Fransa) plağına ekildi ve plağın ortasına eritromisin diski (15 µg) ile bu diskin 20 mm uzağına klindamisin (2 µg) diski yerleştirildi. Tüm plaklar 35°C'de 24 saat inkübe edildi. Klindamisin zonunun eritromisin diskine bakan tarafında düzleşme olduğunda, indüklenebilir klindamisin direnci (D-test pozitif, $iMLS_B$ direnç fenotipi); eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı ve düzleşme olmaksızın dairesel bir inhibisyon alanı oluştuğunda ise MS_B (MS tipi) direnç fenotipi olarak değerlendirildi. İzolat, eritromisin ve klindamisinin her ikisine de dirençli ise yapısal direnç fenotipi ($cMLS_B$); eritromisine duyarlı ve klindamisin diski çevresinde D zonu olmadan inhibisyon zonu olması da efluks tipi (L tipi) direnç olarak kabul edildi.

Tablo 2. MRSA ve MSSA İzolatlarının Örnek Türüne Göre Dağılımı

Örnek Türü	MRSA n (%)	MSSA n (%)	Toplam n (%)
Doku, Apse, Biyopsi	192 (51.5)	350 (50.6)	542 (50.9)
Kan	118 (31.6)	167 (24.1)	285 (26.8)
İdrar	37 (9.9)	116 (16.8)	153 (14.3)
Solunum Yolu (Balgam, Trakeal aspirat)	14 (3.8)	24 (3.5)	38 (3.6)
Steril Vücut Sıvısı	8 (2.1)	7 (1.0)	15 (1.4)
Kateter Ucu	4 (1.1)	12 (1.7)	16 (1.5)
Konjonktiva, Genital Örnek	0	16 (2.3)	16 (1.5)
Toplam	373 (100)	692 (100)	1065 (100)

MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*
MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*

Tablo 3. MLSB Direnç Fenotiplerinin MRSA ve MSSA izolatlarında Dağılımı

Direnç Fenotipi	MRSA n (%)	MSSA n (%)	Toplam n (%)
$iMLS_B$	54 (14.5)	40 (5.8)	94 (8.8)
$cMLS_B$	36 (9.7)	13 (1.9)	49 (4.6)
MS_B (MS tipi)	74 (19.8)	63 (9.1)	137 (12.9)
L Tipi	9 (2.4)	0	9 (0.8)
E/K Duyarlı	200 (53.6)	576 (83.2)	776 (72.9)
Toplam	373 (100)	692 (100)	1065 (100)

MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*, **MSSA:** Metisiline duyarlı *S. aureus*, **iMLSB:** Eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı/D test pozitif izolatlar (indüklenebilir direnç), **cMLSB:** Eritromisine ve klindamisine dirençli (yapısal direnç), **MSB (MS tipi):** Eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı,
L tipi fenotip: Eritromisine duyarlı, klindamisine dirençli, **E/K duyarlı:** Eritromisine ve klindamisine duyarlı.

EUCAST kriterleri doğrultusunda; mupirosin için minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) ≤1 mg/lt ise duyarlı, 2-256 mg/lt aralığında ise düşük düzeyde dirençli ve >256 mg/lt ise yüksek düzeyde dirençli kabul edildi (17). Fusidik asit için MİK ≤1 mg/lt ise duyarlı, >1 mg/lt ise dirençli kabul edildi (16). Laboratuvarda kullanılan kartlar zaman zaman farklılık gösterdiği için mupirosin ve fusidik asit tüm izolatlarla çalışılamadı; mupirosin 250, fusidik asit duyarlılığı ise 711 izolatta çalışıldı.

Çalışma için Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14 Şubat 2022 tarihinde 36 sayılı karar numarasıyla onay alınmıştır.

BULGULAR

Laboratuvarımızda, 1065 hastaya ait *S. aureus* izolatı çalışmaya dahil edildi. İzolatların 564 (%53)'ü yatan, 501 (%47)'i ayaktan hastadan izole edildi; 373 (%35)'ü MRSA ve 692 (%65)'si metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) olarak tanımlandı (Tablo 1). İzolatların %50.9'u doku, apse ve biyopsi örneğinden, %26.8'i kandan, %14.4'ü idrardan, %7.9'u ise solunum yolu, steril vücut sıvısı, kateter ucu, konjonktiva ve genital bölge örneklerinden izole edildi. Metisiline dirençli bulunan izolatların izole edildikleri örneğe göre oranı; doku, apse ve biyopsi örneklerinin %35'i, kan kültürlerinin %41'i, idrar kültürlerinin %24'ü, solunum örneklerinin %37'si, steril vücut sıvılarının %53'ü, katater ucu örneklerinin %25'i şeklindedir (Tablo 2).

S. aureus izolatlarının %8.9'unda indüklenebilir, %4.6'sında kromozomal, %12.8'inde MS tipi, %0.8'inde L tipi MLS_B direnç fenotipleri görüldü ve %72.92'si eritromisin ve klindamisin duyarlı olarak saptandı. MLS_B direnç fenotipleri MRSA ve MSSA kökenleri için Tablo 3'te verildi.

Mupirosin direnci 250 izolatta araştırılmış olup %7.2 (18/250) oranında direnç saptandı. Mupirosin direnci MRSA izolatlarının %14.3 (15/105)'ünde, MSSA izolatlarının ise %2.1 (3/145)'inde görüldü. Mupirosin direnci saptanan 15 MRSA izolatının 13'ü yüksek düzeyde, ikisi düşük düzeyde; üç MSSA izolatının ikisi yüksek düzeyde, biri düşükde düzey dirençli idi. Mupirosin direnci, L tipi direnç fenotipinde ve eritromisin ve klindamisin duyarlı olan izolatlarda izlenmedi. $iMLS_B$ fenotipine sahip kökenlerde altı izolatta yüksek düzeyde, iki izolatta düşük düzeyde; $cMLS_B$ ve MS tipi fenotipe sahip kökenlerde sırasıyla dört ve beş izolatta yüksek düzeyde direnç saptanmışken bu fenotiplerde düşük düzeyde direnç saptanmadı (Tablo 4).

Fusidik asit direnci 711 izolatta incelenmiş olup %10.7 oranında direnç saptandı. Fusidik asit direnci MRSA izolatlarında %20.1 (51/254) ve MSSA izolatlarında %5.5 (25/457) idi. Fusidik asit dirençli izolatların MLS_B direnç fenotiplerine göre durumu Tablo 4'te verildi.

İRDELEME

Gerek dünyada gerekse ülkemizde hastane kökenli *S. aureus* izolatlarının %40-60'ı metisiline dirençlidir (3). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, *S. aureus* izolatlarında metisilin direnci için Kula-Atik ve arkadaşları (18) %41, Aydeniz ve arkadaşları (6) %39, Güngör ve arkadaşları (3) % 32, Duran ve arkadaşları (2) %29, Çiçek ve arkadaşları (19) %29 olmak üzere farklı oranlar bildirmiştir. Japonya genelinde %49.5 olan prevelans yine Japonya'da gerçekleştirilen bir çalışmada %38 olarak sunulmuştur (20). Çalışmamızda metisilin direnci ülkemiz verileriyle benzer bir şekilde %35 izolatta tanımlandı.

Çalışmamıza dahil edilen izolatların yaklaşık %51'i doku, apse, biyopsi örneklerinden izole edilmiş olup bu örneklerden izole edilen izolatların %35'i metisiline dirençli saptandı; kan, solunum yolu ve steril vücut sıvısı örneklerinde ise bu oranlar sırasıyla %41, %37 ve %53 idi. *S. aureus* izolatlarının izole edildiği örneklerin dağılımına bakıldığında; Çiçek ve arkadaşlarının (19) ve Aydeniz ve arkadaşlarının (6) çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer şekilde en az %50'sinin yara ve püy örneklerinden izole edildiği, Arabacı ve arkadaşlarının (5) ve Tanrıverdi ve arkadaşlarının (21) çalışmalarında ise en sık olarak yara örneklerinden izole edildiği bildirilmiştir. Çalışmamızdan farklı olarak Duran ve arkadaşları (2) %50'nin üzerinde bir oranla kan kültürü örneklerinde *S. aureus* izole edildiğini bildirmiştir. Bakterilerin izole edildiği klinik örneklerin literatürde farklılıklar göstermesi beklenen bir durumdur.

Makrolidler, geniş spektrumları, düşük yan etkiye sahip olmaları, yüksek doku ve serum düzeyine ulaşmaları nedeniyle; klindamisin ise tolere edilebilirliği, maliyeti, oral yoldan kullanım avantajı ve yüksek doku konsantrasyonu nedeniyle MRSA ve MSSA kaynaklı cilt, yumuşak doku ve kemik infeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (6,22) Özellikle klindamisin, stafilokok infeksiyonlarında kemik ve dokuya pe-

Tablo 4. ***Staphylococcus aureus*** **İzolatlarında Mupirosin ve Fusidik Asit Duyarlılıklarının MLSB Direnç Fenotiplerine Göre Dağılımı**

Direnç Fenotipi	Mupirosin Direnci n (%)			Fusidik Asit Direnci n (%)		
	MRSA (n=105)	MSSA (n=145)	*S. aureus* (n=250)	MRSA (n=254)	MSSA (n=457)	*S. aureus* (n=711)
	YDD/DDD	YDD/DDD	YDD/DDD			
iMLS$_B$	5/1	1/1	6/2	1	0	1
cMLS$_B$	3/1	1/0	4/0	10	2	12
MS$_B$ (MS tipi)	5/0	0/0	5/0	7	0	7
L Tipi	0/0	0/0	0/0	2	5	7
E/K Duyarlı	0/0	0/0	0/0	31	17	48
Toplam	13/2	2/1	15/3	51	25	76
Direnç Oranı (%)	15 (14.3)	3 (2.1)	18 (7.2)	51 (20.1)	25 (5.5)	76 (10.7)

YDD: Yüksek düzeyde direnç (MİK >256 mg/lt), **DDD:** Düşük düzeyde direnç (MİK 2-256 mg/lt),
MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*, **MSSA:** Metisiline duyarlı *S. aureus*, **iMLSB:** Eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı/D test pozitif izolatlar (indüklenebilir direnç), **cMLSB:** Eritromisine ve klindamisine dirençli (yapısal direnç), **MSB (MS tipi):** Eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı,
L tipi fenotip: Eritromisine duyarlı, klindamisine dirençli, **E/K duyarlı:** Eritromisine ve klindamisine duyarlı.

netrasyonunun iyi olması ve potansiyel antitoksin özelliği nedeniyle uzun süreli tedavi için iyi bir seçenektir; ancak artan indüklenebilir klindamisin direnci bu etkinliği sınırlandırmakta, tedavi başarısızlıklarına sebep olmaktadır (6,8). MLS$_B$ direnç fenotiplerinin prevalansı; coğrafi bölgelere, ülkeden ülkeye ve hatta aynı ülkenin farklı bölgelerindeki hastane ve hasta gruplarına göre farklılıklar göstermektedir (6,9) Çalışmamızda, klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* izolatlarında indüklenebilir klindamisin direnç prevalansı %8.9, MRSA izolatları için %14.5 ve MSSA izolatları için %5.8 olarak bulundu. Kromozomal klindamisin direnç prevalansı ise izolatlarının tamamında %4.6, MRSA izolatlarında %9.7 ve MSSA izolatlarında %1.9 olarak saptandı.

Juyal ve arkadaşlarının (23) çalışmasında, cMLS$_B$, iMLS$_B$ ve MS fenotipleri MRSA izolatlarında sırasıyla %29, %19.4 ve %38.7; MSSA izolatlarında %12.5, %6.3 ve %24.5 oranında bildirilmiştir. Ülkemizde postmortem örneklerden izole edilen *S. aureus* izolatları ile yapılan bir çalışmada, cMLS$_B$ ve iMLS$_B$ fenotiplerinin %16 olarak eşit oranda bulunduğu bildirilmiştir (8). Çalışmamızdan farklı olarak, İran'dan bildirilen bir çalışmada *S. aureus* izolatlarında en sık olarak cMLS$_B$ fenotipi görülürken; cMLS$_B$, iMLS$_B$, MS fenotipleri sırasıyla %39, %8 ve %12 oranlarında saptanmıştır (24). Aydeniz ve arkadaşlarının (6) çalışmasında, eritromisine dirençli *S. aureus* izolatlarında klindamisin direnci en sık olarak iMLS$_B$ fenotipinde %27.5 oranında tespit edilmiş olup bu oran cMLS$_B$ fenotipinde %4.7 ve MS fenotipinde %1.2'dir; iMLS$_B$ fenotipi MRSA izolatları için %56.3, MSSA izolatları için %8.9 oranlarında bildirilmiştir. Uzun ve arkadaşları (9) yaptıkları çalışmada, iMLS$_B$ fenotipini MRSA izolatları için %22, MSSA izolatları için %4 oranlarında saptamıştır. Çalışmamızda MLS$_B$ direnç fenotiplerinin prevalansı, farklı coğrafi bölgelerde MLS$_B$ direnç paterninin değişebileceğini belirten benzer çalışmaları desteklemektedir. Diğer çalışmalardan %8.9 oranı ile daha az olarak tespit ettiğimiz iMLS$_B$ direnç paterni sıklığı, hastanemizde yatan hastalarda klindamisin kullanımının kısıtlı olmasına bağlı olabilir. Ancak klindamisinin iyi bir indükleyici ajan olduğu ve kullanımında dikkatli olunması gerektiği, kullanım sırasında direnç yönünden takip edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda MLS$_B$ direnç fenotipleri değerlendirildiğinde, MS fenotipi MRSA izolatlarında %19.8, MSSA izolatlarında %9.1, izolatların tamamında %12.8 oranıyla en sık görülen fenotip olarak saptandı. Ülkemizde gerçekleştirilen iki çalışmada *S. aureus* izolatlarında MS fenotipi izlenmezken (10,25), bir çalışmada *S. aureus* izolatlarında %1.2, MRSA ve MSSA izolatlarında sırasıyla %1.3 ve %1.2 oranlarında (6) ve bir diğer çalışmada ise *S. aureus* izolatlarında %11.2, MRSA ve MSSA izolatlarında sırasıyla %2.3 ve %15 oranlarında bildirilmiştir (19). Hindistan'dan ve ülkemizden bildirilen çalışmalarda, MRSA, MSSA ve tüm *S. aureus* izolatlarında en sık MS fenotipi görüldüğü bildirilmiştir (9,23). MLS$_B$ direnç fenotipleri de hastanelerin antibiyotik kullanım politikalarındaki eğimlerle göre değişebilmektedir.

Çalışmamızda iMLS$_B$ fenotipi, ülkemizdeki diğer çalışmalarla benzer olarak MRSA izolatlarında MSSA izolatlarından daha fazla bulundu (9,6,19). Japonya'dan bildirilen çalışmada, iMLS$_B$ fenotipinin MSSA izolatlarında (%94), MRSA (%39) izolatlarından çok daha yaygın olduğu saptanmış olup *S. aureus* izolatlarındaki direnç insidansının ilaç kullanımına, infeksiyon çeşidine ve ülkelere göre değişebileceği vurgulanmıştır (20). Bu çalışmada da vurgulandığı üzere, farklı ülkelerin ve bölgelerin yanında izolatların izole edildiği örnekler ve hastanede sıklıkla kullanılan antibiyotikler de önemlidir. İndüklenebilir paternin baskın olması indüklenebilir ajanların kullanımında dikkatli olunması gerektiğini göstermiştir.

Mupirosinin, MRSA dahil stafilokokların nazal taşıyıcılığının önlenmesinde kullanımı mupirosin direnç raporlarının artmasına sebep olmuştur. *S. aureus* ve streptokok türlerinin neden olduğu lokal deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde de kullanılması bu dirence katkıda bulunmaktadır (26). Yüksek düzeyde mupirosin direncine aracılık eden plazmidle kodlanmış gen, diğer antimikrobiyal sınıfları için çoklu direnç determinantları taşıyan konjugatif plazmitlerde bulunmaktadır ve kolonizasyonu önlemek için artan kullanımla ilişkilendirilmiştir. Düşük seviyeli mupirosin direnci kromozomal kaynaklıdır ve bu direncin klinik önemi belirsizdir (12,14) Ülkemizden bir çalışmada (27) mupirosin

direnci %4 (MRSA %3.3 ve MSSA %2.4) olarak bildirilirken bir diğer çalışmada bu oran %5.9 bildirilmiş ve dirençli izolatların %65.8'i yüksek düzey, %34.2'si düşük düzeyde dirençli olarak saptanmıştır (12). Çin'de yapılan çalışmada, %5.1 mupirosin direnci bildirilmiştir (4). Yüksek ve düşük düzey mupirosin direnciyle ilgili olarak dünyadan farklı oranlar bildirilmiştir (26). Çalışmamızda, *S. aureus* izolatlarında yüksek düzey mupirosin direnci %6 (15/250), düşük düzey mupirosin direnci %1.2 (3/250) olmak üzere toplam mupirosin direnci %7.2 (18/250) oranında; MRSA ve MSSA izolatlarında toplam mupirosin direnci sırasıyla %14.3 (15/105) ve %2.1 (3/145) ve mupirosine yüksek/düşük düzeyde direnç oranları da MRSA için %12.4 (13/105) / %1.9 (2/105) MSSA için %1.4 (2/145) / % 0.7 (1/145) olarak saptandı. Yüksek düzey mupirosin direncinin sıklıkla MRSA izolatlarında ve MLS_B direnç fenotipine sahip izolatlarda saptanması hem dirençli izolatların seçilmesi hem de yüksek düzey mupirosin direncinin plazmid aracılığıyla taşınması nedeniyle beklenen bir durumdur. Bu sonuç, dirençli izolatların yayılımının önlenmesi amacıyla hastanelerde, infeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasının önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Fusidik asit, *S. aureus*'ların etken olduğu özellikle deri, yumuşak doku, kemik ve eklem infeksiyonlarında glikopeptidlere alternatif olarak kullanılabilen bir antibiyotiktir (28). Çalışmamızda fusidik asit direnci, MRSA ve MSSA izolatlarında sırasıyla %20.1 (51/254) ve %5.5 (25/457) oranlarında olmak üzere beklendiği gibi MRSA izolatlarında yüksek iken MLS_B direnç fenotipine sahip izolatlardan daha çok eritromisin ve klindamisine duyarlı izolatlarda gözlenmesi ilgi çekicidir. Sesli ve arkadaşlarının (29) yaptıkları benzer çalışmada, MLS_B direnç fenotipi göstermeyen izolatlarda fusidik asit direncinin daha yüksek olduğu bildirilmiş, $iMLS_B$ gözlenen *S. aureus* izolatlarında ise metisiline duyarlı ya da dirençli olsun, fusidik aside direnç saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, *S. aureus* izolatlarında fusidik asit direnci MRSA için %11-63, MSSA izolatları için %3-12.7 oranları arasında bildirilmiştir (18,28,30); Çin'de yapılan bir çalışmada ise %1.0 gibi çalışmamızdan ve ülkemizdeki oranlardan çok daha düşük bir direnç oranı saptanmıştır (4). MRSA için saptadığımız %20.1 direnç oranı fusidik asit kullanımında dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda, sıklık sırasına göre MS fenotipi, $iMLS_B$ fenotipi ve $cMLS_B$ fenotipi tespit edilmiş olup MLS_B direnç fenotipleri MRSA izolatlarında MSSA izolatlarından daha fazla bulundu. D-test ile klindamisin direncinin araştırılması, bu izolatların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antibiyotiklerin seçimi açısından çok önemlidir. Ülkemizdeki diğer çalışmalarla benzer bir şekilde çalışmamızda da mupirosin direnci ile MRSA izolatlarında MSSA izolatlarına göre daha sık karşılaşıldı. MLS_B direnç fenotipine sahip izolatlarda mupirosin direncinin sık görülmesi, infeksiyon kontrol önlemlerine uyumun gerekliliğini öne çıkarmaktadır. Fusidik asit direncinin hem MRSA hem de MSSA izolatlarının yanı sıra eritromisin ve klindamisine duyarlı izolatlarda sıklıkla görülmesi dikkat çekicidir. Sonuç olarak; fusidik asidin sıklıkla kullanıldığı infeksiyonlarda antibiyotik duyarlılıklarının yakından izlenmesi ve duyarlılık sonuçlarına göre gerekiyorsa başka ajanların kullanılmasının gerekliliği unutulmamalıdır.

Hasta Onamı
Veriler retrospektif olarak incelendiği için hasta onamı alınmamıştır.

Etik Kurul Kararı
Çalışma için Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14 Şubat 2022 tarihinde 36 sayılı karar numarasıyla onay alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi
Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları
Fikir/Kavram – Ç.A., B.U.; Tasarım – Ç.A., B.U., K.A.; Denetleme – Ç.A., K.A., B.U.; Kaynak ve Fon Sağlama – Ç.A., K.A.; Malzemeler/Hastalar – Ç.A., K.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme – Ç.A., K.A.; Analiz ve/veya Yorum – B.U., Ç.A.; Literatür Taraması – B.U., Ç.A.; Makale Yazımı – B.U., Ç.A.; Eleştirel İnceleme – B.U., Ç.A., K.A.

Çıkar Çatışması
Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek
Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Uzun B, Karataş Şener AG, Güngör S, Afşar I, Yüksel Ergin O, Demirci M. [Comparison of cefoxitin disk diffusion test, automated system and chromogenic medium for detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates]. Mikrobiyol Bul. 2013;47(1):11-8. Turkish. [CrossRef]
2. Duran H, Çeken H, Kula Atik T. [Antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical samples]. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(3):233-8. Turkish.
3. Güngör S, Karaayak Uzun B, Gül Yurtsever S, Baran N. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from blood cultures. ANKEM Derg, 2012;26(4):171-5. Turkish. [CrossRef]
4. Chen W, He C, Yang H, et al. Prevalence and molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with mupirocin, fusidic acid and/or retapamulin resistance. BMC Microbiol. 2020;20(1):183. [CrossRef]
5. Arabacı Ç, Uzun B. [Evaluation of the susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains to various antibiotics]. *Klimik Derg*. 2021;34(1):69-74. Turkish. [CrossRef]
6. Aydeniz Ozansoy F, Cevahir N, Kaleli İ. [Investigation of macrolide, lincosamide and streptogramin B resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical samples by phenotypical and genotypical methods]. Mikrobiyol Bul. 2015;49(1):1-14. Turkish.
7. Dinç BM, Karabiber N, Arca EA. [Macrolide - lincosamide - streptogramin B (MLSB) resistance and fusidic acid susceptibility of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from clinical samples]. Turk Hij Den Biyol Derg. 2009;66(3):89-94. Turkish.
8. Ziyade N, Yağmur G, Elgörmüş N, Karayel F, Büyük Y. [Methicillin, vancomycin, teicoplanin and macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLSB) resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from postmortem samples]. ANKEM Derg. 2015;29(1):1-7. Turkish. [CrossRef]
9. Uzun B, Güngör S, Pektaş B, et al. [Macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLSB) resistance phenotypes in clinical Staphylococcus isolates and investigation of telithromycin activity]. Mikrobiyol Bul. 2014;48(3):469-76. Turkish. [CrossRef]
10. Saribaş Z, Tunçkanat F, Ozçakir O, Ercis S. [Investigation of macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLSB) and telithromycin resistance in clinical strains of staphylococci]. Mikrobiyol Bul. 2010;44(2):177-86. Turkish.
11. Orhan Z. [Genotypic resistance mechanisms of antibiotics used in the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*]. aktd. 2021;30(3):177-84. Turkish.
12. Us T, Kural M, Yayla B, Kiremitçi A, Cetin E, Akgün Y. [Investigation of mupirocin resistance in nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates by phenotypic and genotypic methods]. Mikrobiyol Bul. 2009;43(3):353-64. Turkish.
13. Udo EE, Al-Sweih N, Noronha BC. A chromosomal location of the mupA gene in *Staphylococcus aureus* expressing high-level mupirocin resistance. J Antimicrob Chemother. 2003;51(5):1283-6. [CrossRef]
14. Patel JB, Gorwitz RJ, Jernigan JA. Mupirocin resistance. Clin Infect Dis. 2009;49(6):935-41. [CrossRef]
15. Yiğit N, Aktaş AE, Doğruman Al F. [MethiciUin, fusidic acid and mupirocin resistance in staphylococci isolated from clinical specimens]. Turk Hij Den Biyol Derg. 2008;65(1):17-23. Turkish.
16. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0 [Internet].Växjö: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility

Testing (EUCAST). [güncelleme 29 Haziran 2023; erişim 31 Temmuz 2023]. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf

17. Mupirocin: Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.0 [Internet]. Växjö: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). [erişim 31 Temmuz 2023]. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Mupirocin_Rationale_Document_1.0.pdf
18. Kula-Atik T, Uzun B. [Evaluation of resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from blood cultures to methicillin and other antimicrobial agents]. Klimik Derg. 2020;33(2):132-6. Turkish. [CrossRef]
19. Çiçek M, Tuncer Ö, Sancak B, Şener B. [Determination of macrolide, lincosamide and streptogramin B resistance in *Staphylococcus aureus* strains by phenotypical methods and investigation of *in vitro* activity of quinupristin/dalfopristin]. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2017;47(2):83-8. Turkish. [CrossRef]
20. Otsuka T, Zaraket H, Takano T, et al. Macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotypes and genotypes among *Staphylococcus aureus* clinical isolates in Japan. Clin Microbiol Infect. 2007;13(3):325-7. [CrossRef]
21. Tanrıverdi ES, Duman Y, Tekerekoğlu MS. [Evaluation of *Staphylococcus aureus* isolates in a tertiary hospital between years of 2018 and 2019]. Firat Med J. 2020;25(4):184-8. Turkish.
22. Gherardi G, De Florio L, Lorino G, Fico L, Dicuonzo G. Macrolide resistance genotypes and phenotypes among erythromycin-resistant clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci, Italy. FEMS Immunol Med Microbiol. 2009;55(1):62-7. [CrossRef]
23. Juyal D, Shamanth AS, Pal S, Sharma MK, Prakash R, Sharma N. The prevalence of inducible clindamycin resistance among staphylococci in a tertiary care hospital - a study from the Garhwal Hills of Uttarakhand, India. J Clin Diagn Res. 2013;7(1):61-5. [CrossRef]
24. Saffar H, Rajabiani A, Abdollahi A, Habibi S, Baseri Z. Frequency of inducible clindamycin resistance among Gram-positive cocci in a tertiary hospital, Tehran, Iran. Iran J Microbiol. 2016;8(4):243-8.
25. Şamlıoğlu P, Ece G, Atalay S, Köse Ş. [Macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLS B) resistance phenotypes in staphylococci isolated from clinical samples]. ANKEM Derg. 2012;26(3):116-9. Turkish.
26. Poovelikunnel T, Gethin G, Humphreys H. Mupirocin resistance: clinical implications and potential alternatives for the eradication of MRSA. J Antimicrob Chemother. 2015;70(10):2681-92. [CrossRef]
27. Ekşi F, Gayyurhan ED, Bayram A. [Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains isolated in Gaziantep University Hospital]. ANKEM Derg. 2008;22(4):203-8. Turkish.
28. Arıcı N, Aksaray S. [Determination of meticillin resistance and investigation of antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical samples]. ANKEM Derg. 2019;33(2):70-6. Turkish. [CrossRef]
29. Sesli Çetin E, Güneş H, Aynali A, Kaya S, Arıdoğan CB, Demirci M. [Evaluation of *in-vitro* effect of fusidic acid on clinical *Staphylococcus strains* with macrolide-lincosamid-streptogramin B resistance]. ANKEM Derg. 2008;22(2):59-63. Turkish.
30. Özel Y, Büyükzengin KB, Yavuz MT. Investigation of antibiotic resistance profile of methicillin resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical samples. ANKEM Derg. 2017;31(2):41-7. Turkish. [CrossRef]